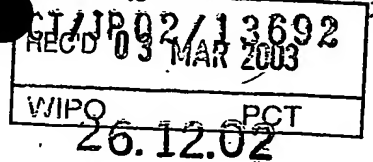


10/500135

Rec'd PCT/PTO 25 JUN 2004

日 本 国 特 許 庁

JAPAN PATENT OFFICE



#2

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日

Date of Application:

2001年12月27日

出 願 番 号

Application Number:

特願2001-396525

[ST.10/C]:

[JP2001-396525]

出 願 人

Applicant(s):

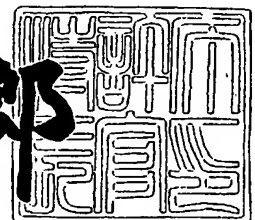
大正製薬株式会社

PRIORITY
DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 2月12日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

太田信一郎



出証番号 出証特2003-3005911

【書類名】 特許願

【整理番号】 00YA-P3295

【あて先】 特許庁長官殿

【発明者】

【住所又は居所】 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社
内

【氏名】 斎藤 秀次

【発明者】

【住所又は居所】 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社
内

【氏名】 須賀 洋一郎

【発明者】

【住所又は居所】 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社
内

【氏名】 佐藤 正和

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県川口市芝5374-18-601

【氏名】 渋谷 正史

【特許出願人】

【識別番号】 000002819

【氏名又は名称】 大正製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】 100074114

【弁理士】

【氏名又は名称】 北川 富造

【電話番号】 03-3985-1111

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 003551

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9703058

【プルーフの要否】 要

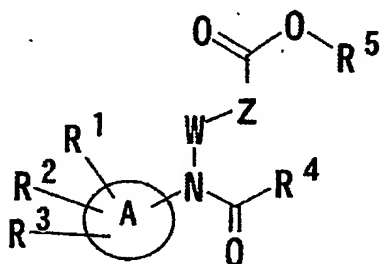
【書類名】 明細書

【発明の名称】 カルボン酸誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式

【化1】



(式中、環Aはベンゼン環、ナフタレン環、芳香族単環式複素環又は芳香族縮合複素環を示し、

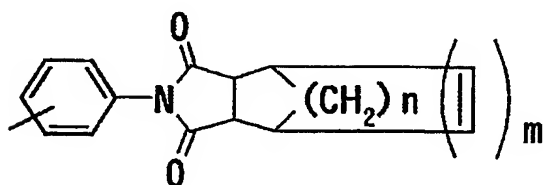
Wは C_{1-5} アルキレン基を示し、Zは単結合又はフェニレン基を示し、

R^1 及び R^2 は同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-5} アルキル基又は C_{1-5} アルコキシ基を示し、

R^3 は水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-12} アルキル基、トリフルオロメチル基、アセチル基、ニトリル基、ニトロ基、式 $-CH_2-R^6$

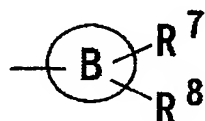
(式中、 R^6 は C_{1-5} アルキルチオ基又は式

【化2】



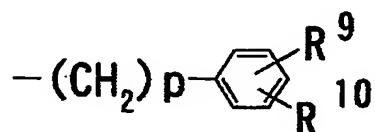
(式中、mは0又は1を示し、nは0から3の整数を示す。)で表される基を示す。
。]で表される基、式

【化3】



[式中、環Bはベンゼン環又は芳香族単環式複素環を示し、 R^7 は水素原子又は C_{1-5} アルキル基を示し、 R^8 は水素原子、 C_{1-5} アルキル基又は式

【化4】

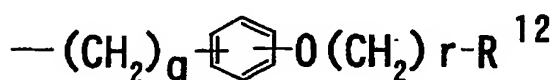


(式中、 R^9 及び R^{10} は同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-5} アルキル基又は C_{1-5} アルコキシ基を示し、 p は0から8の整数を示す。)で表される基を示す。]で表される基又は式 $-Y-R^{11}$

(式中、 Y は $-CO-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は SO_2- で表される基を示し、 R^{11} は C_{1-10} アルキル基、1から3個のフッ素原子が置換したメチル基、フェニル基、 C_{1-5} アルキル基が置換したフェニル基、 C_{1-5} アルコキシ基が置換したフェニル基、 C_{2-8} ジアルキルアミノ基又は環状アミノ基を示す。)で表される基を示し

R^4 は式

【化5】



(式中、 R^{12} は水素原子又は C_{1-5} アルコキシ基が置換したフェニルオキシ基を示し、 q は1から5の整数を示し、 r は10から24の整数を示す。)で表される基を示し、 R^5 は水素原子又は C_{1-5} アルキル基を示す。]で表されるカルボン酸誘導体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項2】 環Aが窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から任意に選択される1個若しくは2個をヘテロ原子とする芳香族五員複素環、ベンゼン環、ナフタレン環、ベンゾチアゾール環、フタルイミド環、クマリン環又はジベンゾフラン環であり、環Bが窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から任意に選択される1個若しくは3個をヘテロ原子とする芳香族五員複素環又はベンゼン環である請求項1記載のカルボン酸誘導体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項3】 環Aがベンゼン環、ナフタレン環、チオフェン環、チアゾール環

、イソキサゾール環、ベンゾチアゾール環、フタルイミド環、クマリン環又はジベンゾフラン環であり、 m が1であり、 n が1から3の整数であり、環Bがベンゼン環、オキサゾール環又はオキサジアゾール環であり、 Y が $-CO-$ 、 $-O-$ 又は $S-$ で表される基のとき、 R^{11} が C_{1-10} アルキル基、1から3個のフッ素原子が置換したメチル基、フェニル基、 C_{1-5} アルキル基が置換したフェニル基又は C_{1-5} アルコキシ基が置換したフェニル基であり、 Y が $-SO_2-$ で表される基のとき、 R^{11} が C_{2-8} ジアルキルアミノ基又は環状アミノ基である請求項2記載のカルボン酸誘導体又はその薬学的に許容されるその塩。

【請求項4】 環Aがベンゼン環であり、 R^1 及び R^2 が同一又は異なって水素原子又は C_{1-5} アルキル基であり、 R^3 が化3又は式 $-Y-R^{11}$ で表される基であり、環Bがオキサゾール環又はオキサジアゾール環であり、 Y が $-CO-$ 又は $O-$ で表される基であり、 R^{11} がフェニル基、 C_{1-5} アルキル基が置換したフェニル基又は C_{1-5} アルコキシ基が置換したフェニル基である請求項3記載のカルボン酸誘導体又は薬学的に許容される塩。

【請求項5】 R^3 が化3で表される基であり、環Bがオキサゾール環又はオキサジアゾール環である請求項4記載のカルボン酸誘導体又はその薬学的に許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は血管内皮成長因子(以下、VEGFと称す)受容体拮抗作用を有する新規カルボン酸誘導体又はその薬学的に許容される塩に関する。

【0002】

【従来の技術】

VEGF (vascular endothelial growth factor) は血管内皮細胞に極めて特異性の高い増殖因子であり、VEGFとその受容体は発生発育や胎盤形成などの生理的な血管新生において中心的な役割を果たしている。VEGFの受容体としては、Flt-1(fms-like tyrosine kinase)及びKDR(kinase insert domain containing receptor)が報告されている(Advances in Cancer Research, 第67巻、第281-

316頁、1995年)。V E G Fとその受容体は、生理的な血管新生のみならず、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ、固形腫瘍(Advances in Cancer Research、第67巻、第281-316頁、1995年)などの疾患に見られる病的な血管新生にも中心的な役割を果たしており、そのような疾患の進展に深く関与していることが示唆されている。また、V E G Fとその受容体は、血管新生だけではなく、血管透過性亢進にも関与していることが知られている。V E G Fによる血管透過性亢進は、癌性腹水貯留や虚血再灌流障害時の脳浮腫(J.Clin.Invest.、第104巻、第1613-1620頁、1999年)などの病的症状に関与していることが示唆されている。したがって、V E G Fとその受容体との結合を阻害する物質は、V E G Fによる病的な血管新生が関与している種々の疾患の治療及びV E G Fによる血管透過性亢進が関与している病的な症状の改善に有用であると考えられる。V E G F受容体拮抗作用を有する低分子化合物としては、特開平12-072653(国際特許出願公開番号W O O 1 / 0 2 3 4 4)に記載されるアミノ安息香酸誘導体、例えば、5-アミノ-2-(4-カルボキシフェノキシ)-N-[3-{4-(1-オクタデシルオキシ)フェニル}プロピオニル]安息香酸などがあげられる。

しかしながら、上記アミノ安息香酸誘導体は水溶性が必ずしも十分とは言えない。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、V E G Fによって誘導される血管新生が関与する疾患の治療及びV E G Fによって誘導される病的症状の改善のためのV E G F受容体拮抗剤として有用、且つ物性が優れた化合物を提供することを目的とする。

【0004】

【課題を解決するための手段】

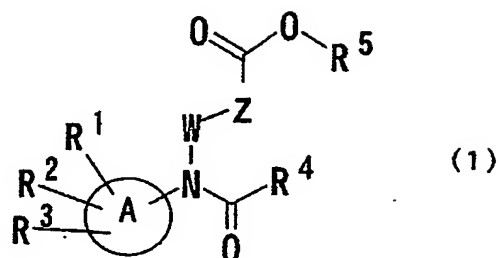
本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意研究を重ねた結果、下記式(1)で表されるカルボン酸誘導体及び薬学的に許容されるその塩が、V E G F受容体拮抗作用を有し、且つ、水に対する溶解性に優れているという知見を得て、本発明を完成するに至った。

【0005】

本発明は式(1)：

【0006】

【化6】



【0007】

{式中、環Aはベンゼン環、ナフタレン環、芳香族単環式複素環又は芳香族縮合複素環を示し、

WはC₁₋₅アルキレン基を示し、Zは単結合又はフェニレン基を示し、

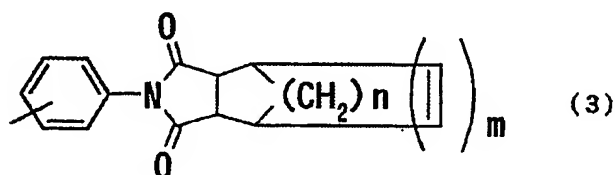
R¹及びR²は同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₅アルキル基又はC₁₋₅アルコキシ基を示し、

R³は水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₁₂アルキル基、トリフルオロメチル基、アセチニル基、ニトリル基、ニトロ基、式(2)：-CH₂-R⁶

[式中、R⁶はC₁₋₅アルキルチオ基又は式(3)：

【0008】

【化7】



【0009】

(式中、mは0又は1を示し、nは0から3の整数を示す。)で表される基を示す。
。]で表される基、式(4)：

【0010】

【化 8】

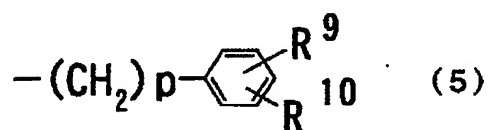


【0 0 1 1】

[式中、環 B はベンゼン環又は芳香族単環式複素環を示し、 R^7 は水素原子又は C_{1-5} アルキル基を示し、 R^8 は水素原子、 C_{1-5} アルキル基又は式 (5) :

【0 0 1 2】

【化 9】



【0 0 1 3】

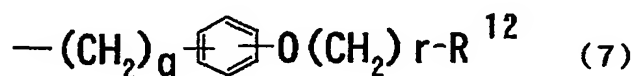
(式中、 R^9 及び R^{10} は同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-5} アルキル基又は C_{1-5} アルコキシ基を示し、 p は 0 から 8 の整数を示す。) で表される基を示す。] で表される基又は式 (6) : $\text{---} Y \text{---} R^{11}$

(式中、 Y は $\text{---} \text{CO---}$ 、 $\text{---} \text{O---}$ 、 $\text{---} \text{S---}$ 又は $\text{SO}_2\text{---}$ で表される基を示し、 R^{11} は C_{1-10} アルキル基、1 から 3 個のフッ素原子が置換したメチル基、フェニル基、 C_{1-5} アルキル基が置換したフェニル基、 C_{1-5} アルコキシ基が置換したフェニル基、 C_{2-8} ジアルキルアミノ基又は環状アミノ基を示す。) で表される基を示し

R^4 は式 (7) :

【0 0 1 4】

【化 1 0】



【0 0 1 5】

(式中、 R^{12} は水素原子又は C_{1-5} アルコキシ基が置換したフェニルオキシ基を示し、 q は 1 から 5 の整数を示し、 r は 10 から 24 の整数を示す。) で表される

基を示し、 R^5 は水素原子又は C_{1-5} アルキル基を示す。]で表されるカルボン酸誘導体又はその薬学的に許容される塩である。

【0016】

本発明において使用される用語が以下に定義される。

本発明において、 C_{x-y} とは、その後続く基が $x-y$ 個の炭素原子を有することを意味する。

【0017】

芳香族単環式複素環とは、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から任意に選択される1個から3個をヘテロ原子とする芳香族五員複素環又は芳香族六員複素環であり、例えば、フラン環、チオフエン環、ピロール環、オキサゾール環、イソキサゾール環、チアゾール環、イソチアゾール環、イミダゾール環、ピラゾール環、オキサジアゾール環、チアジアゾール環、テトラゾール環、ピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環などがあげられる。

【0018】

芳香族縮合複素環とは、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から任意に選択される1個から4個をヘテロ原子とする芳香族縮合複素環であり、例えば、フラノフラン環、チエノフラン環、イミダゾチアゾール環、ベンゾフラン環、ベンゾチオフエン環、インドール環、インドリジン環、ベンゾオキサゾール環、ベンゾイソキサゾール環、ベンゾチアゾール環、ベンゾイソチアゾール環、ベンズイミダゾール環、ベンズピラゾール環、ベンゾトリアゾール環、プリン環、フタルイミド環、キノリン環、イソキノリン環、キナゾリン環、キノキサリン環、クマリン環、イソクマリン環、ジベンゾフラン環、ナフトフラン環、ジベンゾチオフエン環、ナフトチオフエン環、アクリジン環、フェナントリジン環、フェノチアジン環などがあげられる。

【0019】

C_{1-5} アルキレン基とは炭素原子数1から5個の直鎖状又は分枝鎖状のアルキレン基を意味し、例えば、メチレン基、メチルメチレン基、エチレン基、トリメレン基、メチルエチレン基、テトラメチレン基、エチルエチレン基、ジメチルエチレン基、ペンタメチレン基などがあげられる。

【0020】

C₁₋₅アルキル基とは炭素原子数1から5個の直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基を意味し、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基などがあげられる。

【0021】

ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子である。

【0022】

C₁₋₅アルキルチオ基とは炭素原子数1から5個の直鎖状又は分枝鎖状のアルキルチオ基を意味し、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、n-プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、n-ブチルチオ基、イソブチルチオ基、t-ブチルチオ基、n-ペンチルチオ基などがあげられる。

【0023】

C₁₋₅アルコキシ基とは炭素原子数1から5個の直鎖状又は分枝鎖状のアルコキシ基を意味し、例えば、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、イソブチルオキシ基、t-ブトキシ基、n-ペンチルオキシ基などがあげられる。

【0024】

C₁₋₁₂アルキル基とは炭素原子数1から12個の直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基を意味し、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、n-ヘキシル基、イソヘキシル基、n-オクチル基、n-デシル基、n-ドデシル基などがあげられる。

【0025】

C₁₋₅アルキル基が置換したフェニル基とは炭素原子数1から5個の直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基が置換したフェニル基を示し、例えば、2-メチルフェニル基、3-エチルフェニル基、2-n-プロピルフェニル基、4-イソプロピルフェニル基、2-n-ブチルフェニル基、2-イソブチルフェニル基、4-t-ブチルフェニル基、3-n-ペンチルフェニル基などがあげられる。

【 0 0 2 6 】

C_{1-5} アルコキシ基が置換したフェニル基とは炭素原子数 1 から 5 個の直鎖状又は分枝鎖状のアルコキシ基が置換したフェニル基を意味し、例えば、2-メトキシフェニル基、4-エトキシフェニル基、3-n-プロポキシフェニル基、3-イソプロポキシフェニル基、3-n-ブトキシフェニル基、4-イソブチルオキシフェニル基、4-t-ブトキシフェニル基、2-n-ペンチルオキシフェニル基などがあげられる。

【 0 0 2 7 】

C_{1-5} アルコキシ基が置換したフェニルオキシ基とは炭素原子数 1 から 5 個の直鎖状又は分枝鎖状のアルコキシ基が置換したフェノキシ基を意味し、例えば、3-メトキシフェノキシ基、4-エトキシフェノキシ基、4-n-プロポキシフェノキシ基、3-イソプロポキシフェノキシ基、2-n-ブトキシフェノキシ基、4-イソブチルオキシフェノキシ基、3-t-ブトキシフェノキシ基、4-n-ペンチルオキシフェノキシ基などがあげられる。

【 0 0 2 8 】

C_{1-10} アルキル基とは炭素原子数 1 から 10 個の直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基を意味し、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、n-ヘキシル基、イソヘキシル基、n-オクチル基、n-デシル基などがあげられる。

【 0 0 2 9 】

フッ素原子が 1 から 3 個置換したメチル基とは、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基である。

【 0 0 3 0 】

C_{2-10} ジアルキルアミノ基とは炭素原子数 1 から 5 個の直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基が同一又は異なって 2 個置換したアミノ基であり、例えば、ジメチルアミノ基、N-エチル-N-メチルアミノ基、ジエチルアミノ基、N-エチル-N-イソプロピルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基、ジイソブチルアミノ基、ジペンチルアミノ基などがあげられる。

【 0 0 3 1 】

環状アミノ基とは、アジリジノ基、アゼチジノ基、ピロリジノ基、ピペリジノ基、キヌクリジノ基、モルフォリノ基などがあげられる。

【 0 0 3 2 】

C₅₋₂₄アルキル基とは炭素原子数 5 から 2 4 個の直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基を意味し、例えば、n-ペンチル基、イソペンチル基、n-ヘキシル基、イソヘキシル基、n-オクチル基、n-デシル基、n-ドデシル基、n-ヘキサデシル基、n-ペンタデシル基、n-オクタデシル基、n-ノナデシル基、n-エイコサデシル基、n-ドコサニル基などがあげられる。

【 0 0 3 3 】

また、本発明において薬学的に許容される塩としては、例えば、硫酸、塩酸、リン酸などの鉱酸との塩、酢酸、シュウ酸、乳酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸などの有機酸との塩、トリメチルアミン、メチルアミンなどのアミンとの塩、ナトリウムイオン、カリウムイオン、カルシウムイオンなどの金属イオンとの塩などが挙げられる。

【 0 0 3 4 】

本発明に係る化合物には、結晶多形を有するものが存在するが、本発明はそのいずれの結晶形も包含する。

【 0 0 3 5 】

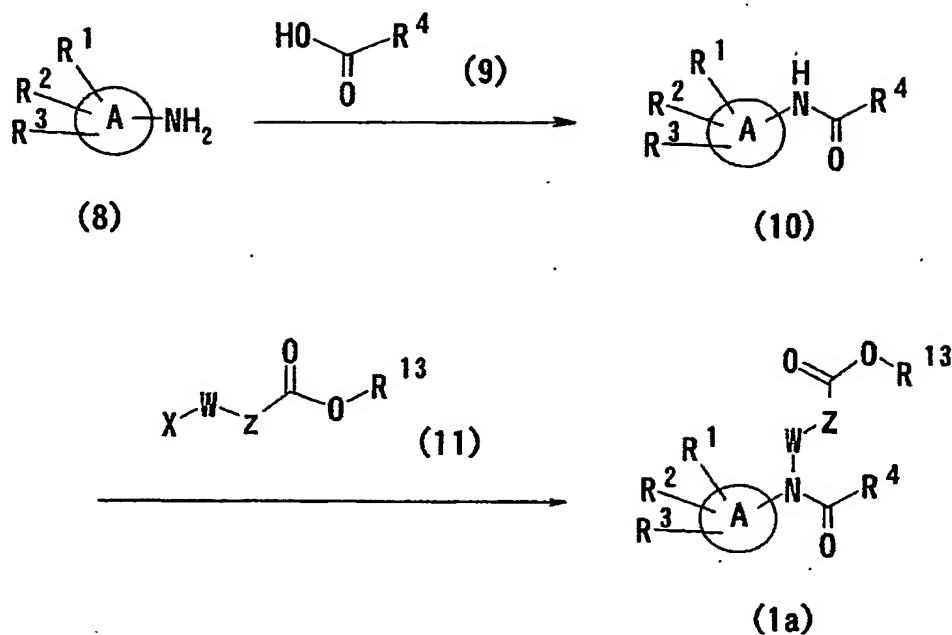
本発明の化合物[1]は、例えば、下記に示す方法により製造することができる。

1) 本発明の化合物[1]の R⁵が C₁₋₅アルキル基を示す本発明の化合物(1-a)は、反応式(I)に示す方法により製造することができる。

反応式(I)

【 0 0 3 6 】

【化 11】



【0037】

[反応式中、A、W、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は前記と同意義であり、 R^{13} は C_{1-5} アルキル基を示し、Xはハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、パラトルエンスルホニルオキシ基などの脱離基を示す。]

【0038】

反応式(I)の詳細な説明を以下に示す。

本発明の化合物(1a)はアミノ化合物(8)を出発原料として製造することができる。すなわち、アミノ化合物(8)とカルボン酸化合物(9)を縮合することによりアミド化合物(10)を製造することができる。

【0039】

本縮合反応では、縮合剤を用いることが好ましく、縮合剤としては、例えば、塩化チオニル、臭化チオニルなどのハロゲン化チオニル、三塩化リン、三臭化リン、五塩化リンなどのハロゲン化リン、塩化水素、臭化水素、ヨウ化水素などのハロゲン化水素、クロロ炭酸メチル、クロロ炭酸エチル、ブロモ炭酸エチルなどのハロゲン化炭酸アルキル、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノ)プロピルカルボジイミドなどのカルボジイミド化合物、

メタンスルホニルクロリドなどのスルホニルクロリド化合物、ジフェニルホスファイト、ジフェニルホスフォリルクロリドなどのリン化合物、トリフェニルホスフィン—ジエチル アザジカルボキシレート、N,N'—カルボジイミダゾールなどがあげられる。

【0040】

または、ハロゲン化チオニル、ハロゲン化リン、ハロゲン化炭酸アルキルなどを用いる場合は、塩基存在下反応を行なうことが好ましく、塩基としては、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属炭酸塩、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどのアルカリ金属炭酸水素塩、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属水素化物、金属ナトリウム、金属カリウムなどのアルカリ金属、ナトリウムアミドなどのアルカリ金属アミド、アンモニア、アンモニア水、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリー-n-ブチルアミン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]-5-ノネン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン、ピリジン、N,N-ジメチルアミノピリジンなどの有機塩基、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、t-ブトキシカリウムなどのアルカリ金属アルコキシド、メチルリチウム、n-ブチルリチウム、s-ブチルリチウム、t-ブチルリチウム、リチウム N,N-ジイソプロピルアミド、ナトリウム ビス(トリメチルシリル)アミドなどの有機金属化合物などがあげられる。

【0041】

本反応は、無溶媒又は溶媒中で行うことができる。使用する溶媒としては、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、t-ブタノール、2-メトキシエタノール、エチレングリコールなどのアルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、イソプロピルエーテル、ジエチルエーテルなどのエーテル類、アセトニトリルなどのニトリル類、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類、石油エーテル、n-ヘキサン、シクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロルベンゼンなどの芳香族炭化水素類、酢酸エチル、プロピオン酸エチルなどの

エステル類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化アルキル類、ピリジン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、水などがあげられる。

本反応においては使用する溶媒及び試薬の種類並びにそれらの使用量は反応に用いる基質及び反応条件によって適宜選択することが好ましい。

【0042】

次いでアミド化合物(10)のアミド基の窒素原子にエステル化合物(11)を用いてアルキル化することにより本発明の化合物(1a)を製造することができる。

本反応は、塩基存在下反応を行なうことが好ましく、塩基としては、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属炭酸塩、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどのアルカリ金属炭酸水素塩、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属水素化物、金属ナトリウム、金属カリウムなどのアルカリ金属、ナトリウムアミドなどのアルカリ金属アミド、アンモニア、アンモニア水、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリ-n-ブチルアミン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]-5-ノネン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン、ピリジン、N,N-ジメチルアミノピリジンなどの有機塩基、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、t-ブトキシカリウムなどのアルカリ金属アルコキシド、メチルリチウム、n-ブチルリチウム、s-ブチルリチウム、t-ブチルリチウム、リチウム N,N-ジイソプロピルアミド、ナトリウム ビス(トリメチルシリル)アミドなどの有機金属化合物などがあげられる。

【0043】

また、本反応は無溶媒又は溶媒中で行うことができる。使用する溶媒としては、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、t-ブタノール、2-メトキシエタノール、エチレングリコールなどのアルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、イソプロピルエーテル、ジエチルエーテルなどのエーテル類、アセトニトリルなどのニトリル類、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類、石油エーテル、n-ヘキ

サン、シクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロルベンゼンなどの芳香族炭化水素類、酢酸エチル、プロピオン酸エチルなどのエステル類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化アルキル類、ピリジン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、水などがあげられる。

【0044】

本反応においては使用する溶媒及び試薬の種類並びにそれらの使用量は反応に用いる基質及び反応条件によって適宜選択することが好ましい。

2)本発明の化合物(1)のR5が水素原子を示す本発明の化合物(1b)は、本発明の化合物(1a)から製造することができる。

すなわち、本発明の化合物(1b)は本発明の化合物(1a)のエステル部分を加水分解することにより製造することができる。

本反応は酸性条件下又はアルカリ性条件下で行なう通常のエステル加水分解反応であり、酸性条件としては、例えば、塩酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、リン酸、ポリリン酸などを単一あるいは任意に組み合わせて用いる条件があげられる。アルカリ性条件としては、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属炭酸塩、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどのアルカリ金属炭酸水素塩、アンモニアなどを用いる条件があげられる。

【0045】

また、本反応は無溶媒又は溶媒中に行うことができる。使用する溶媒としては、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、t-ブタノール、2-メトキシエタノール、エチレングリコールなどのアルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、イソプロピルエーテル、ジエチルエーテルなどのエーテル類、アセトニトリルなどのニトリル類、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類、石油エーテル、n-ヘキサン、シクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロルベンゼンなどの芳香族炭化水素類、酢酸エチル、プロピオン酸エチルな

どのエステル類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化アルキル類、ピリジン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、水などがあげられる。

【0046】

本反応においては使用する溶媒及び試薬の種類並びにそれらの使用量は反応に用いる基質及び反応条件によって適宜選択することが好ましい。

【0047】

式(1)で表される本発明のカルボン酸化合物又はその薬学的に許容されるその塩は、VEGF受容体拮抗作用を有し、VEGFが関与する疾患の治療に有用である。本発明の化合物は、VEGF受容体へのリガンド(VEGF)の結合を阻害することによりVEGF依存性の血管内皮細胞増殖を阻害し、血管新生を阻害するものであり、またVEGFによる血管透過性亢進を阻害するものである。ここで、VEGFが関与する疾患及び病的症状とは、例えば、糖尿病性網膜症及びその他の網膜症、慢性関節リウマチ、固形腫瘍、虚血再灌流傷害関連の脳浮腫及び損傷、乾癬、アテローム硬化、後水晶体繊維増殖、血管新生緑内障、加齢性黄斑変性、甲状腺過形成(グレーブス病を含む)、慢性炎症、肺炎、ネフローゼ症候群、腫瘍免疫機能低下、腹水貯留、心内膜液滲出(心膜炎に係するものなど)及び胸水貯留などが挙げられる。以上のうち特に下記の疾患では、VEGFの阻害による病態の改善が報告されている。

【0048】

糖尿病性網膜症及び他の網膜症糖尿病性網膜症は、長期間高血糖状態にさらされたことにより引き起こされた網膜血管の異常により、網膜や硝子体に多彩な病変を形成する疾患であり、病状の進行に伴い眼球内の異常血管新生と出血により失明に至ることが知られている。一方、糖尿病患者において眼球内のVEGFレベルの上昇と眼球内の異常な血管新生との間に正の相関関係があることが報告されている(New Engl.J.Med., 第331巻、第1480頁-第1487頁、1994年)。また、サルモネラ網膜症モデルにおいて抗VEGF中和モノクローナル抗体の眼内投与によりVEGF活性を抑制すると血管新生が抑制されること(Arch.Ophthalmol., 第114巻、第66頁-第71頁、1996年)、マウスの網膜症モデルにおいてVEGFのシグナル伝

達阻害剤の投与により網膜血管新生が抑制されること (Am.J.Pathol., 第156巻、第697頁-第707頁、2000年) が報告されている。以上より、V E G F 受容体拮抗剤は、糖尿病性網膜症及び他の虚血性網膜症に有効と考えられる。

【 0 0 4 9 】

慢性関節リウマチ慢性関節リウマチ患者の血清 V E G F 値は健常人に比べ有意に高値であり、病巣局所において V E G F の産生が増大していることが報告されており (J.Immunol., 第152巻、第4149頁-第4156頁、1994年)、病態の形成に V E G F が深く関与していることが示唆されている。また、マウスコラーゲン関節炎モデルでは、抗 V E G F 抗血清投与による病態改善作用が報告されている (J.Immunol., 第164巻、第5922頁-第5927頁、2000年)。

【 0 0 5 0 】

固形腫瘍 V E G F は、悪性腫瘍血管の新生においても重要な役割を果たしていると考えられている (Biochem.Biophys.Res.Comm., 第161巻、第851頁-第858頁、1989年)。V E G F は、グリオーマ、悪性リンパ腫、下垂体腺腫、髄膜腫などの脳腫瘍、メラノーマ、大腸癌、卵巣癌、膵癌、食道癌、横紋筋肉腫、平滑筋肉腫、カポジ肉腫及び肺腺癌等多くの固形悪性腫瘍でその産生が亢進していることが知られている (Nature, 第362巻、第841頁-第844頁、1993年、Biochem.Biophys.Res.Comm., 第183巻、第1167頁-第1174頁、1992年)。腫瘍細胞から分泌された V E G F は、血管内皮細胞に特異的に存在するチロシンキナーゼ型受容体と結合することにより血管内皮細胞を増殖させ、腫瘍血管新生の誘導による腫瘍の増殖又は転移に関与していると考えられている (Oncogene, 第5巻、第519頁-第524頁、1990年; Science, 第255巻、第989頁-第991頁、1992年)。グリオブラストーマ、横紋筋肉腫及び平滑筋肉腫のヌードマウス移植モデルにおいて、抗 V E G F モノクローナル抗体の投与によって腫瘍増殖が抑制されることが報告されており (Nature, 第362巻、第841頁-第844頁、1993年)、V E G F 受容体拮抗剤は、種々の固形腫瘍に対して抗腫瘍効果を示すことが示唆されている。

【 0 0 5 1 】

虚血再灌流障害関連の脳浮腫及び損傷 V E G F は、その血管透過性亢進作用による浮腫の発生に関与すると考えられており、マウス脳虚血モデルにおいて、マ

ウス VEGF 受容体タンパク [mF1t(1-3)] と IgG の融合タンパクの投与による脳浮腫及び損傷の抑制が報告されている (J.Clin.Invest., 第104巻、第1613頁-第1620頁、1999年)。

【0052】

本発明の化合物は、経口又は非経口的に投与することができる。その投与剤型は錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、粉剤、トローチ剤、軟膏剤、クリーム剤、乳剤、懸濁剤、坐剤、注射剤などであり、いずれも慣用の製剤技術(例えば、第12改正日本薬局方に規定する方法)によって製造することができる。これらの投与剤型は、患者の症状、年齢及び治療の目的に応じて適宜選択することができる。各種剤型の製剤の製造においては、常用の賦形剤(例えば、結晶セルロース、デンプン、乳糖、マンニトールなど)、結合剤(例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなど)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルクなど)、崩壊剤(例えば、カルボキシメチルセルロースカルシウムなど)などを用いることができる。本発明に係る化合物の投与量は、成人を治療する場合で1日1～2000mgであり、これを1日1回又は数回に分けて投与する。この投与量は、患者の年齢、体重及び症状によって適宜増減することができる。

【0053】

【発明の効果】

本発明の式(1)で表されるカルボン酸化合物又は薬学的に許容されるその塩は、上記疾患の治療薬として有用である。以下に試験例、実施例を示し、さらに詳細に説明する。しかし、これらは例であり、本発明を何ら限定するものではない。

【0054】

試験例1 [VEGF受容体結合試験]

文献(Cell Growth & Differentiation、第7巻、第213頁-第221頁、1996年)記載の方法に準拠し、以下の試験を行った。Flt-1を強制発現させたNIH3T3細胞(7×10^4 個/well)を24ウェルコラーゲンコートプレートに播種し、10%子牛血清及び200 μ g/ml Geneticin G418を含むDulbecco's modified Eagle's medium

m (DMEM)中、5 %炭酸ガス雰囲気下、3 7℃にて2 4 時間培養した。その細胞を緩衝液 A [DMEM中に10mM HEPES(N-2-hydroxyethylpiperazine-N' -2-ethanesulfonic acid)と0.1% BSA(bovine serum albumin)を含む] 中、4℃にて3 0 分間ブレインキュベートした。その後、培地を緩衝液 B (DMEM中に10mM HEPESと0.5 % BSAを含む)に交換し、表 7 に示す各々の被験化合物をジメチルスルホキシドに溶解後緩衝液 B で所定の濃度に希釈して調製した試験液と [125 I]-VEGF (最終濃度を25pMにする)を添加し、4℃にて9 0 分間結合反応を行わせた。反応終了後、細胞を氷冷した緩衝液 A にて3 回洗浄した。引き続き、各ウェルに 0.5M NaOH 0.5mlを加え、室温にて3 0 分かけて細胞を融解した。各ウェルの細胞融解物の放射活性をガンマカウンターにて測定して [125 I]-VEGF の総結合量を算出した。 [125 I]-VEGF の非特異的結合を、10nMの非標識 VEGF 共存下での競合アッセイ (competition assay)により測定し、 [125 I]-VEGF の総結合量との差から [125 I]-VEGF の特異的結合量を算出した。被験化合物の結合阻害率を下記式により計算した。

【 0 0 5 5 】

【式 1】

結合阻害率(%) =

$$\left[1 - \frac{\text{被験化合物添加群の} [^{125}\text{I}] - \text{VEGF 特異的結合量}}{\text{コントロール群の} [^{125}\text{I}] - \text{VEGF 特異的結合量}} \right] \times 100$$

【 0 0 5 6 】

【表1】

表1

被験化合物	阻害率(%)	濃度(μ g/ml)
a	40	3
b	61	1
c	59	1
d	55	3
e	53	3
f	55	3
g	60	3
h	65	1

【0057】

a : 実施例36の化合物

b : 実施例57の化合物

c : 実施例82の化合物

d : 実施例91の化合物

e : 実施例94の化合物

f : 実施例95の化合物

g : 実施例96の化合物

h : 5-アミノ-2-(4-カルボキシフェノキシ)-N-[3-{4-(1-オクタデシルオキシ)フェニル}プロピオニル]安息香酸 ; 特開平12-072653(国際特許出願公開番号WO01/02344)記載のアミノ安息香酸誘導体

【0058】

試験例2 [溶解度試験]

1mgの被験化合物をネジ口試験管に秤量し、1mlのpH6.8; 20mMリン酸緩衝液(イオン強度=0.15)を加え、遮光下室温で2時間振とう後、25℃で22時間インキュベートした。25℃、3000rpmで10分間遠心分離して得られた上澄液を更に25℃、1000rpmで10分間遠心分離後、得られた上澄液を水・アセトニトリル混液(1:1)で2倍~21倍の希釈倍率で希釈し、試料溶液(A)とした。また、0.5mgの被験化

化合物を5mlのアセトニトリルに溶解し、アセトニトリルで2倍希釈した液を標準溶液(B)とした。試料溶液(A)及び標準溶液(B)の各10 μ lをHPLC法により測定し、各溶液中の被験化合物のピーク面積を求めた。以上の測定値を用いて下記計算式により被験化合物の溶解度(mg/ml)を算出した。

【0059】

【式2】

被験化合物の溶解度(mg/ml) =

$$(B) \text{中の被験化合物濃度(mg/ml)} \times \frac{(A) \text{中の被験化合物ピーク面積}}{(B) \text{中の被験化合物ピーク面積}} \times \text{希釈倍率}$$

【0060】

<HPLC操作条件>

カラム: shiseido capcell pak UG120(4.6 \times 150mm)

移動相: アセトニトリル/10mM酢酸アンモニウム混液(90:10)

検出波長: 230nm

流速: 1 ml/min

カラム温度: 40℃

【0061】

【表2】

表2

被験化合物	pH	溶解度(μ g/ml)
c	6.7	353.5
d	6.8	168.2
e	6.9	216.1
g	6.7	381.9
h	6.9	0.029

【0062】

実施例1

N-[3-{4-(1-オクタデシルオキシ)フェニル}プロピオニル]-N-フェニ

ルグリシンの製造

3-〔4-(1-オクタデシルオキシ)フェニル〕プロピオン酸(2.00g、4.78mmol)及び塩化チオニル(3.26g、274.00mmol)のベンゼン(40ml)懸濁液を1.5時間加熱還流した。減圧下に溶媒を留去して得られた残渣にジクロロメタン(80ml)を加え、次いでアニリン(0.60g、6.44mmol)、トリエチルアミン(1.45g、14.3mmol)を順次加えた後、室温で2時間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、1M塩酸、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残渣(1.0g、2.03mmol)に5:1-テトラヒドロフラン/N,N-ジメチルホルムアミド(30ml)混合液を加えて溶液とした後、室温で6.0%水素化ナトリウム(0.12g、3.05mmol)を加え、30分間攪拌した。次いで反応液にプロモ酢酸tert-ブチル(0.48g、2.44mmol)を滴下し、室温で14時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残渣に室温でトリフルオロ酢酸(20ml)を加え、1時間攪拌した。減圧下にトリフルオロ酢酸を留去後、得られた残渣をメタノールで再結晶することにより、無色粉末のN-〔3-〔4-(1-オクタデシルオキシ)フェニル〕プロピオニル〕-N-フェニルグリシン(0.91g、35%)を得た。

【0063】

¹H-NMR (300MHz, d ppm in CDCl₃); 0.88(3H,t,J=7Hz), 1.25-1.79(32H, m), 2.40(2H,t,J=8Hz), 2.85(2H,t,J=8Hz), 3.89(2H,t,J=7Hz), 4.39(2H,s), 6.75-7.41(9H, m)

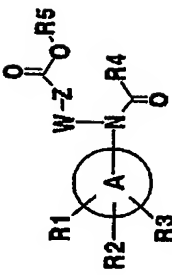
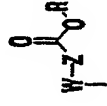


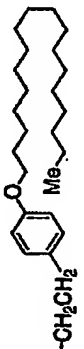

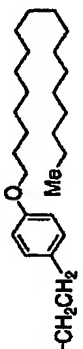




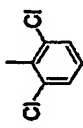
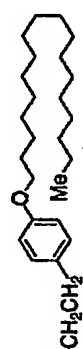
【0064】

実施例2～113

表3に示した本発明化合物(実施例2～113の化合物)は、実施例1の化合物の製造法に準拠して、相当するアミノ化合物と相当するカルボン酸化合物から得た。

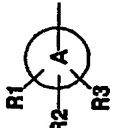
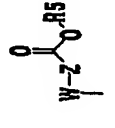

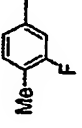
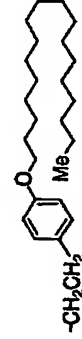
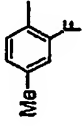
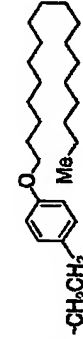
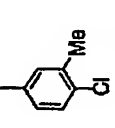
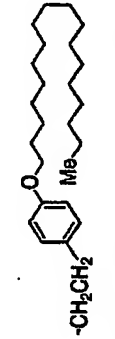
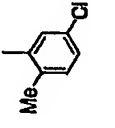
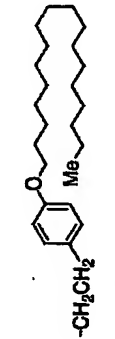
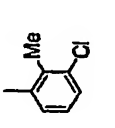
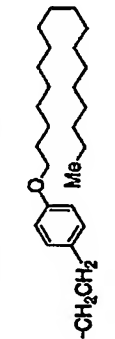
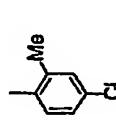
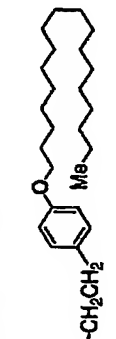
【0065】

【表 3】

実施例 番号				¹ H NMR (300MHz, δ ppm in CDCl ₃)
1		-CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.25-1.79 (32H, m), 2.40 (2H, m), 2.85 (2H, m), 3.89 (2H, t, J=7Hz), 4.39 (2H, s), 6.75-7.41 (9H, m).
2		-CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.73 (2H, m), 2.40 (2H, m), 2.86 (2H, m), 3.88 (2H, t, J=7Hz), 4.38 (2H, q, J=17Hz), 6.74-7.39 (8H, m).
3		-CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.74 (2H, m), 2.30 (2H, m), 2.86 (2H, m), 3.89 (2H, t, J=7Hz), 4.34 (2H, q, J=17Hz), 6.75-7.68 (8H, m).
4		-CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.74 (2H, m), 2.28 (2H, m), 2.87 (2H, m), 3.89 (2H, t, J=7Hz), 4.32 (2H, q, J=17Hz), 6.75-7.93 (8H, m).
5		-CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.74 (2H, m), 2.32 (2H, t, J=8Hz), 2.90 (2H, t, J=8Hz), 3.89 (2H, t, J=7Hz), 4.26 (2H, s), 6.75-7.46 (7H, m).

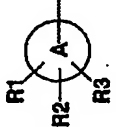
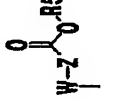
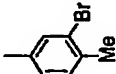
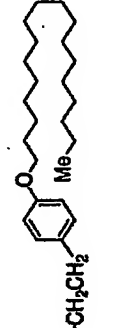
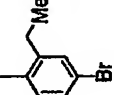
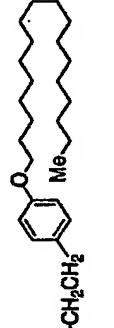
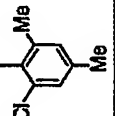
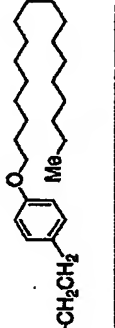
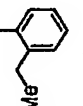
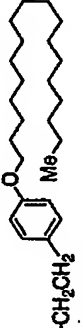
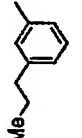
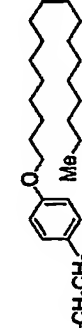
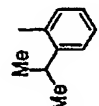
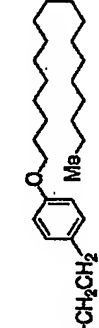
【0066】

【表 4】

実施例 番号				¹ H NMR (300MHz, δ ppm in CDCl ₃)
6		-CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.53 (30H, m), 1.75 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.41 (2H, t, J=8Hz), 2.86 (2H, t, J=8Hz), 3.90 (2H, t, J=7Hz), 4.35 (2H, s), 6.76-7.19 (7H, m).
7		-CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.74 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.39 (2H, m), 2.85 (2H, m), 3.89 (2H, t, J=7Hz), 4.36 (2H, q, J=17Hz), 6.74-7.22 (7H, m).
8		-CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.48 (30H, m), 1.75 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.39 (2H, t, J=8Hz), 2.86 (2H, t, J=8Hz), 3.90 (2H, t, J=7Hz), 4.34 (2H, s), 6.76-7.33 (7H, m).
9		-CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.75 (2H, m), 2.09 (3H, s), 2.16-2.42 (2H, m), 2.87 (2H, t, J=8Hz), 3.90 (2H, t, J=7Hz), 4.25 (2H, q, J=17Hz), 6.76-7.26 (7H, m).
10		-CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.48 (30H, m), 1.75 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.18-2.42 (2H, m), 2.86 (2H, t, J=8Hz), 3.90 (2H, t, J=7Hz), 4.26 (2H, q, J=17Hz), 6.75-7.40 (7H, m).
11		-CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.75 (2H, m), 2.09 (3H, s), 2.16-2.40 (2H, m), 2.85 (2H, t, J=7Hz), 3.90 (2H, t, J=7Hz), 4.24 (2H, q, J=17Hz), 6.75-7.25 (7H, m).

【0067】

【表 5】

实施例 番号			—R4	¹ H NMR (300MHz, δ ppm in CDCl ₃)
12		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.75 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.40 (2H, t, J=8Hz), 2.86 (2H, t, J=8Hz), 3.91 (2H, t, J=7Hz), 4.34 (2H, s), 6.77-7.32 (7H, m).
13		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.13-1.52 (33H, m), 1.75 (2H, m), 2.13-2.50 (4H, m), 2.85 (2H, t, J=7Hz), 3.90 (2H, t, J=7Hz), 4.24 (2H, q, J=17Hz), 6.75-7.44 (7H, m).
14		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.74 (2H, m), 2.13 (3H, s), 2.18-2.37 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.84-2.92 (2H, m), 3.89 (2H, t, J=7Hz), 4.20 (2H, q, J=16Hz), 6.74-7.14 (6H, m).
15		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.14-1.43 (33H, m), 1.74 (2H, m), 2.16-2.54 (4H, m), 2.86 (2H, t, J=7Hz), 3.89 (2H, t, J=7Hz), 4.29 (2H, q, J=17Hz), 6.72-7.33 (8H, m).
16		—CH ₂ COOH		0.86-0.95 (6H, m), 1.25-1.79 (34H, m), 2.41 (2H, t, J=8Hz), 2.56 (2H, t, J=7Hz), 2.85 (2H, t, J=7Hz), 3.89 (2H, t, J=7Hz), 4.37 (2H, s), 6.74-7.29 (8H, m).
17		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.14-1.43 (36H, m), 1.74 (2H, m), 2.16-2.43 (2H, m), 2.80-3.01 (3H, m), 3.88 (2H, t, J=7Hz), 4.29 (2H, q, J=17Hz), 6.73-7.36 (8H, m).

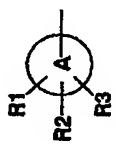
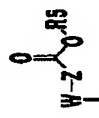
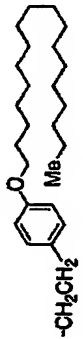
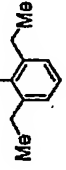
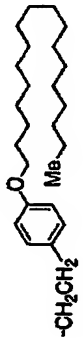
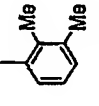
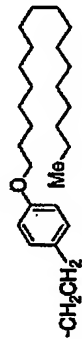
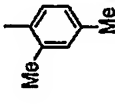
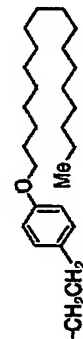
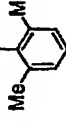
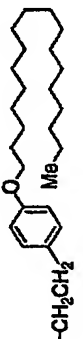
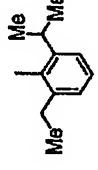
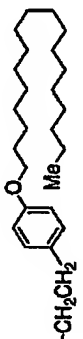
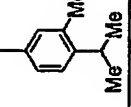
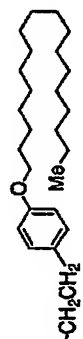
【0068】

【表 6】

実施例 番号	R1 R2 R3		—R4	¹ H NMR (300MHz, δ ppm in CDCl ₃)
18		—CH ₂ COOH		0.86-0.95 (6H, m), 1.20-1.78 (34H, m), 2.15-2.45 (4H, m), 2.85 (2H, t, J=7Hz), 3.88 (2H, t, J=7Hz), 4.28 (2H, q, J=17Hz), 6.72-7.31 (8H, m).
19		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (39H, m), 1.75 (2H, m), 2.40 (2H, t, J=8Hz), 2.85 (2H, t, J=8Hz), 3.89 (2H, t, J=7Hz), 4.39 (2H, s), 6.74-7.29 (8H, m).
20		—CH ₂ COOH		0.86-0.96 (6H, m), 1.17-1.56 (30H, m), 1.74 (2H, m), 2.11-2.43 (6H, m), 2.85 (2H, t, J=8Hz), 3.89 (2H, t, J=7Hz), 4.28 (2H, q, J=17Hz), 6.74-7.31 (8H, m).
21		—CH ₂ COOH		0.78-0.90 (6H, m), 1.10-1.85 (34H, m), 2.12-2.40 (2H, m), 2.68-2.93 (3H, m), 3.88 (2H, t, J=7Hz), 4.28 (2H, q, J=17Hz), 6.73-7.35 (8H, m).
22		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (39H, m), 1.75 (2H, m), 2.23-2.43 (2H, m), 2.78-2.98 (2H, m), 3.88 (2H, t, J=7Hz), 4.28 (2H, q, J=17Hz), 6.73-7.32 (8H, m).
23		—CH ₂ COOH		0.88 (6H, t, J=7Hz), 1.20-1.77 (48H, m), 2.40 (2H, t, J=8Hz), 2.60 (2H, t, J=7Hz), 2.85 (2H, t, J=7Hz), 3.89 (2H, t, J=7Hz), 4.37 (2H, s), 6.74-7.18 (8H, m).

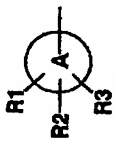
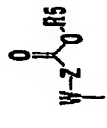
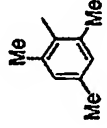
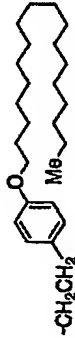
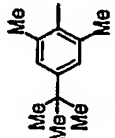
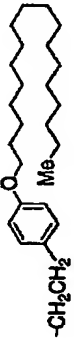
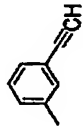
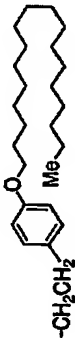
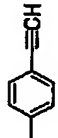
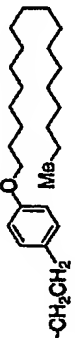
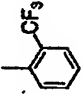
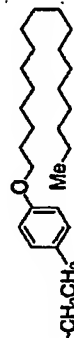
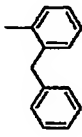
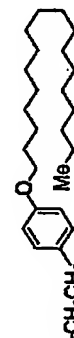
【0069】

【表 7】

実施例 番号				¹ H NMR (300MHz, δ ppm in CDCl ₃)
24		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.14-1.43 (36H, m), 1.74 (2H, m), 2.22 (2H, t, J=8Hz), 2.31-2.51 (4H, m), 2.85 (2H, t, J=8Hz), 3.89 (2H, t, J=7Hz), 4.21 (2H, s), 6.74-7.33 (7H, m).
25		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.74 (2H, m), 2.03 (3H, s), 2.16-2.43 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.85 (2H, t, J=8Hz), 3.89 (2H, t, J=7Hz), 4.27 (2H, q, J=16Hz), 6.75-7.16 (7H, m).
26		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.74 (2H, m), 2.08 (3H, s), 2.16-2.43 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.85 (2H, t, J=8Hz), 3.89 (2H, t, J=8Hz), 4.26 (2H, q, J=16Hz), 6.74-7.09 (7H, m).
27		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.74 (2H, m), 2.10 (3H, s), 2.26 (2H, t, J=8Hz), 2.87 (2H, t, J=8Hz), 3.89 (2H, t, J=7Hz), 4.19 (2H, s), 6.74-7.20 (7H, m).
28		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.13-1.43 (39H, m), 1.74 (2H, m), 2.20-2.50 (4H, m), 2.82-2.95 (3H, m), 3.88 (2H, t, J=7Hz), 4.21 (2H, s), 6.74-7.36 (7H, m).
29		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (36H, m), 1.75 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.42 (2H, t, J=8Hz), 2.86 (2H, t, J=8Hz), 3.11 (1H, m), 3.90 (2H, t, J=7Hz), 4.35 (2H, s), 6.75-7.22 (7H, m).

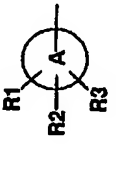
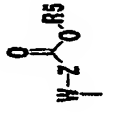
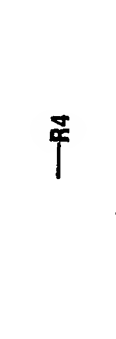
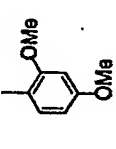
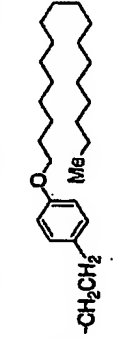
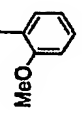
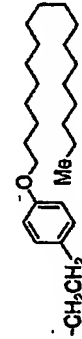
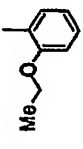
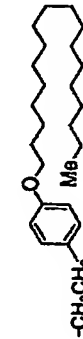
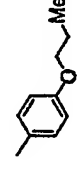
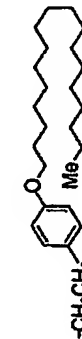
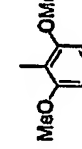
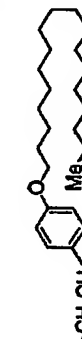
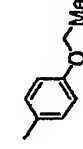
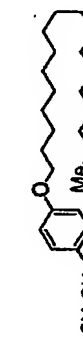
【0070】

【表 8】

実施例 番号			—R4	¹ H NMR (300MHz, δ ppm in CDCl ₃)
30		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.08-1.50 (30H, m), 1.74 (2H, m), 2.05 (6H, s), 2.26 (2H, t, J=7Hz), 2.28 (3H, s), 2.87 (2H, t, J=7Hz), 3.89 (2H, t, J=7Hz), 4.28 (2H, s), 6.76 (2H, m), 6.90 (2H, s), 6.98 (2H, m).
31		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (39H, m), 1.74 (2H, m), 2.08 (6H, s), 2.27 (2H, t, J=8Hz), 2.87 (2H, t, J=8Hz), 3.89 (2H, t, J=7Hz), 4.18 (2H, s), 6.75-7.07 (6H, m).
32		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.74 (2H, m), 2.39 (2H, t, J=8Hz), 2.85 (2H, t, J=8Hz), 3.13 (1H, s), 3.90 (2H, t, J=7Hz), 4.36 (2H, s), 6.74-7.47 (8H, m).
33		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.75 (2H, m), 2.41 (2H, m), 2.89 (2H, t, J=8Hz), 3.90 (2H, t, J=7Hz), 4.36 (2H, s), 6.72-7.49 (8H, m).
34		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.74 (2H, m), 2.25 (2H, t, J=8Hz), 2.76-2.95 (2H, m), 3.89 (2H, t, J=7Hz), 4.32 (2H, q, J=17Hz), 6.74-7.76 (8H, m).
35		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.44 (30H, m), 1.73 (2H, m), 1.89 (1H, m), 2.23 (1H, m), 2.60-2.83 (2H, m), 3.77 (2H, s), 3.88 (2H, t, J=7Hz), 4.03 (2H, q, J=17Hz), 6.73-7.36 (13H, m).

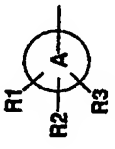
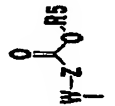

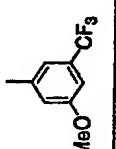
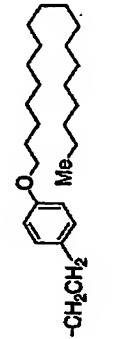
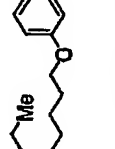
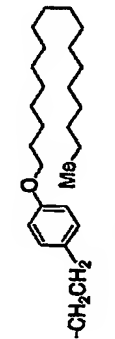
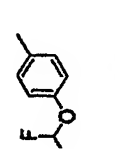
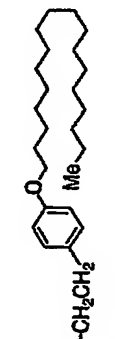
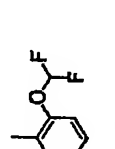
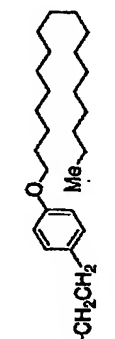
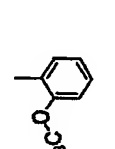
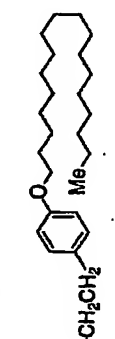
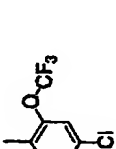
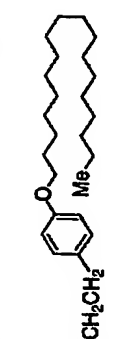
【0071】

【表 10】

実施例 番号				¹ H NMR (300MHz, δ ppm in CDCl ₃)
42		-CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.74 (2H, m), 2.34 (2H, m), 2.83 (2H, m), 3.77 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.88 (2H, t, J=7Hz), 4.26 (2H, q, J=17Hz), 6.41-7.15 (7H, m).
43		-CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.74 (2H, m), 2.25-2.48 (2H, m), 2.84 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.89 (2H, t, J=7Hz), 4.31 (2H, q, J=17Hz), 6.74-7.36 (8H, m).
44		-CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (33H, m), 1.74 (2H, m), 2.26-2.46 (2H, m), 2.84 (2H, m), 3.89 (2H, t, J=7Hz), 4.05 (2H, q, J=7Hz), 4.31 (2H, q, J=17Hz), 6.73-7.34 (8H, m).
45		-CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.04 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.48 (30H, m), 1.70-1.87 (4H, m), 2.39 (2H, t, J=8Hz), 2.85 (2H, t, J=8Hz), 3.87-3.93 (4H, m), 4.35 (2H, s), 6.75-7.10 (8H, m).
46		-CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (39H, m), 1.75 (2H, m), 2.31 (2H, t, J=8Hz), 2.83 (2H, t, J=8Hz), 3.81 (6H, s), 3.89 (2H, t, J=7Hz), 3.81 (6H, s), 4.20 (2H, s), 6.59-7.31 (7H, m).
47		-CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.48 (33H, m), 1.75 (2H, m), 2.39 (2H, t, J=8Hz), 2.84 (2H, t, J=7Hz), 3.90 (2H, t, J=7Hz), 4.02 (2H, q, J=7Hz), 4.35 (2H, s), 6.74-7.10 (8H, m).

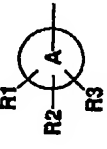
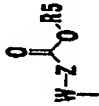
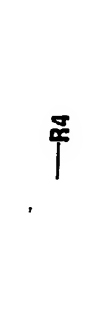
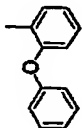
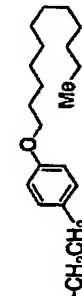
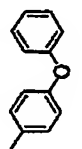
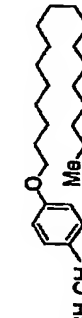
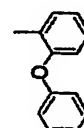
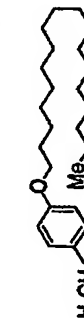
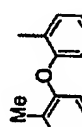
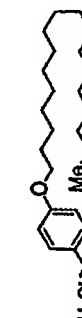
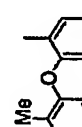
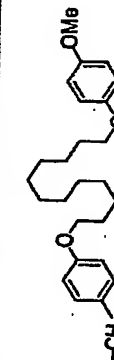
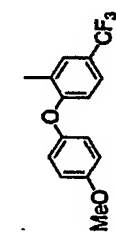
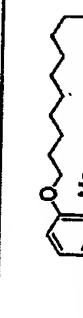
【0073】

【表 11】

実施例 番号				¹ H NMR (300MHz, δ ppm in CDCl ₃)
48		-CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.75 (2H, m), 2.41 (2H, t, J=8Hz), 2.87 (2H, t, J=8Hz), 3.82 (3H, s), 3.90 (2H, t, J=7Hz), 4.36 (2H, s), 6.76-7.10 (7H, m).
49		-CH ₂ COOH		0.86-0.90 (6H, m), 1.20-1.43 (40H, m), 1.75 (4H, m), 2.39 (2H, m), 2.85 (2H, m), 3.91 (4H, m), 4.35 (2H, s), 6.75-7.08 (8H, m).
50		-CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.75 (2H, m), 2.38 (2H, t, J=8Hz), 2.86 (2H, t, J=8Hz), 3.90 (2H, t, J=7Hz), 4.36 (2H, s), 6.40 (1H, d, J=73Hz), 6.75-7.20 (8H, m).
51		-CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.74 (2H, m), 2.36 (2H, t, J=8Hz), 2.86 (2H, t, J=8Hz), 3.89 (2H, t, J=7Hz), 4.34 (2H, q, J=17Hz), 6.36 (1H, d, J=73Hz), 6.72-7.40 (8H, m).
52		-CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.74 (2H, m), 2.11-2.38 (2H, m), 2.81-2.93 (2H, m), 3.89 (2H, t, J=7Hz), 4.34 (2H, q, J=17Hz), 6.75-7.42 (8H, m).
53		-CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.74 (2H, m), 2.23 (2H, m), 2.89 (2H, m), 3.90 (2H, t, J=7Hz), 4.31 (2H, q, J=17Hz), 6.76-7.36 (7H, m).

【0074】

【表 1 2】

実施例 番号				¹ H NMR (300MHz, δ ppm in CDCl ₃)
54		-CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.00-1.52 (18H, m), 1.75 (2H, m), 2.47 (2H, m), 2.84 (2H, m), 3.90 (2H, t, J=7Hz), 3.92 (1H, d, J=17Hz), 4.72 (1H, d, J=17Hz), 6.76 (2H, m), 6.89-7.37 (11H, m).
55		-CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.74 (2H, m), 2.42 (2H, t, J=8Hz), 2.86 (2H, t, J=8Hz), 3.89 (2H, t, J=7Hz), 4.32 (2H, q, J=17Hz), 6.75-7.41 (13H, m).
56		-CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.75 (2H, m), 2.45 (2H, m), 2.84 (2H, m), 3.89 (2H, t, J=7Hz), 4.32 (2H, q, J=17Hz), 6.75-7.37 (13H, m).
57		-CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.45 (30H, m), 1.74 (2H, m), 2.18 (3H, s), 2.50 (2H, m), 2.88 (2H, m), 3.89 (3H, t, J=7Hz), 4.40 (2H, q, J=17Hz), 6.69-7.34 (12H, m).
58		-CH ₂ COOH		1.29-1.46 (16H, m), 1.74 (4H, m), 2.19 (3H, s), 3.56 (2H, d, J=2Hz), 3.76 (3H, s), 3.88-3.93 (4H, m), 4.41 (2H, q, J=17Hz), 6.69-7.43 (16H, m).
59		-CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.75 (2H, m), 2.45 (2H, m), 2.90 (2H, t, J=8Hz), 3.82 (3H, s), 3.89 (2H, t, J=7Hz), 4.41 (2H, q, J=18Hz), 6.76-7.63 (11H, m).

【0075】

【表 13】

実施例 番号	R1 R2—A—R3		—R4	¹ H NMR (300MHz, δ ppm in CDCl ₃)
60		—CH ₂ COOH		0.89 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.44 (30H, m), 1.75 (2H, m), 2.53 (2H, t, J=7Hz), 2.92 (2H, t, J=8Hz), 3.64 (3H, s), 3.90 (2H, t, J=7Hz), 4.51 (2H, q, J=17Hz), 6.66-7.64 (11H, m).
61		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.48 (30H, m), 1.76 (2H, m), 2.29-2.88 (4H, m), 3.91 (2H, t, J=7Hz), 3.94 (2H, q, J=17Hz), 6.76-7.45 (13H, m).
62		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.73 (2H, m), 2.41 (2H, m), 2.86 (2H, m), 3.84 (3H, s), 3.85 (2H, t, J=7Hz), 4.36 (2H, q, J=17Hz), 6.70-7.58 (12H, m).
63		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.74 (2H, m), 2.49 (2H, t, J=8Hz), 2.90 (2H, t, J=8Hz), 3.90 (2H, t, J=7Hz), 4.43 (2H, s), 6.76-7.71 (17H, m).
64		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.74 (2H, m), 2.41 (2H, t, J=7Hz), 2.45 (3H, s), 2.86 (2H, t, J=7Hz), 3.90 (2H, t, J=7Hz), 4.36 (2H, s), 6.75-7.30 (8H, m).
65		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.74 (2H, m), 2.29-2.37 (2H, m), 2.43 (3H, s), 2.87 (2H, m), 3.88 (2H, t, J=7Hz), 4.32 (2H, q, J=17Hz), 6.95-7.88 (8H, m).

【0076】

【表 14】

実施例 番号	R1		—R4	¹ H NMR (300MHz, δ ppm in CDCl ₃)
66		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.45 (30H, m), 1.75 (2H, m), 2.38 (2H, t, J=8Hz), 2.85 (2H, t, J=8Hz), 3.90 (2H, t, J=7Hz), 4.38 (2H, s), 6.75-7.65 (8H, m).
67		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.74 (2H, m), 2.15-2.48 (2H, m), 2.84 (3H, s), 2.90 (2H, m), 3.88 (2H, t, J=7Hz), 4.46 (2H, q, J=18Hz), 6.73-8.14 (8H, m).
68		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.75 (2H, m), 2.38 (2H, t, J=8Hz), 2.87 (2H, t, J=8Hz), 3.07 (3H, s), 3.90 (2H, t, J=7Hz), 4.41 (2H, s), 6.76-7.94 (8H, m).
69		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.75 (2H, m), 2.41 (2H, t, J=7Hz), 2.87 (2H, t, J=8Hz), 3.08 (3H, s), 3.90 (2H, t, J=7Hz), 4.39 (2H, s), 6.76-7.93 (8H, m).
70		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.74 (2H, m), 2.19-2.43 (2H, m), 2.83 (2H, t, J=8Hz), 3.18 (4H, q, J=7Hz), 3.87 (3H, s), 3.88 (2H, t, J=7Hz), 4.34 (2H, q, J=17Hz), 6.73-7.82 (7H, m).
71		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.70-1.85 (6H, m), 2.40 (2H, t, J=8Hz), 2.86 (2H, t, J=8Hz), 3.27 (4H, t, J=7Hz), 3.90 (2H, t, J=7Hz), 4.39 (2H, s), 6.75-7.86 (8H, m).

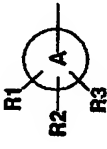
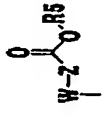
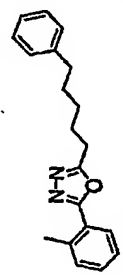
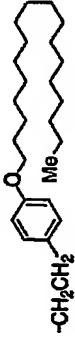
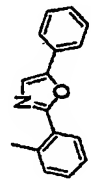
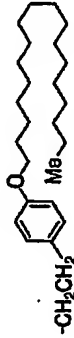
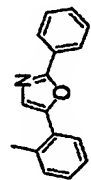
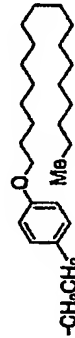
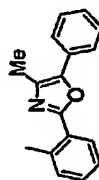
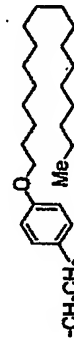
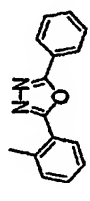
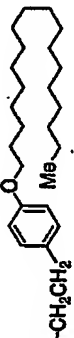
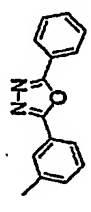
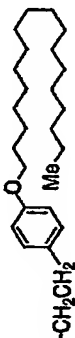
【0077】

【表 15】

実施例 番号	R1		R4	¹ H NMR (300MHz, δ ppm in CDCl ₃)
72		-CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.80 (38H, m), 2.40 (2H, t, J=8Hz), 2.86 (2H, t, J=7Hz), 3.03 (4H, t, J=5Hz), 3.90 (2H, t, J=7Hz), 4.39 (2H, s), 6.74-7.78 (8H, m).
73		-CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.75 (2H, m), 3.91 (2H, t, J=7Hz), 4.40 (2H, s), 6.77-7.77 (8H, m).
74		-CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.02-1.43 (31H, m), 1.68-1.86 (3H, m), 2.26 (1H, m), 2.68 (1H, m), 3.87 (2H, t, J=7Hz), 4.24 (2H, q, J=18Hz), 6.69-8.37 (13H, m).
75		-CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.74 (2H, m), 2.23 (2H, m), 2.59 (3H, s), 2.80 (2H, m), 3.88 (2H, t, J=7Hz), 4.32 (2H, q, J=17Hz), 6.69-8.08 (8H, m).
76		-CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.73 (2H, m), 2.18 (2H, m), 2.85 (2H, m), 3.87 (2H, t, J=7Hz), 4.25 (2H, q, J=17Hz), 6.67-8.02 (13H, m).
77		-CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.73 (2H, m), 2.11-2.34 (4H, m), 2.69-2.93 (6H, m), 3.86 (2H, t, J=7Hz), 4.31 (2H, q, J=17Hz), 6.68-8.05 (13H, m).

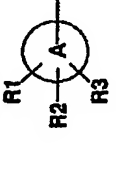
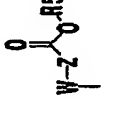

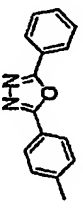
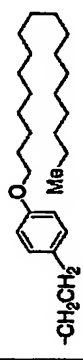
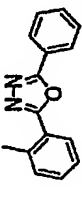
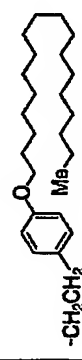
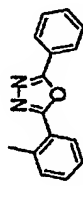
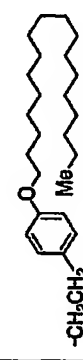
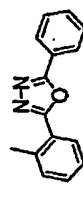
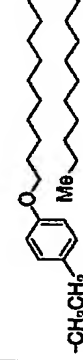
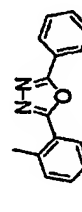
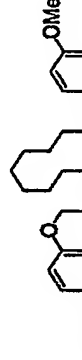
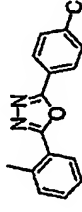
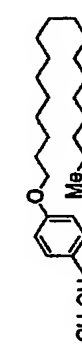
【0078】

【表 16】

実施例 番号			R4	¹ H NMR (300MHz, δ ppm in CDCl ₃)
78		-CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.91 (38H, m), 2.23 (2H, m), 2.61-2.91 (6H, m), 3.87 (2H, t, J=7Hz), 4.31 (2H, q, J=17Hz), 6.67-8.07 (13H, m).
79		-CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.71 (2H, m), 2.14-2.29 (2H, m), 2.75 (2H, m), 3.82 (2H, t, J=7Hz), 4.34 (2H, q, J=16Hz), 6.63-8.22 (14H, m).
80		-CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.70 (2H, m), 2.24-2.52 (2H, m), 2.85 (2H, m), 3.82 (2H, t, J=7Hz), 4.36 (2H, q, J=17Hz), 6.66-8.09 (14H, m).
81		-CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.71 (2H, m), 2.19 (2H, m), 2.44 (3H, s), 2.74 (2H, m), 3.79 (2H, m), 4.31 (2H, q, J=16Hz), 6.62-8.18 (13H, m).
82		-CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.70 (2H, m), 2.30 (2H, m), 2.81 (2H, m), 3.80 (2H, t, J=7Hz), 4.39 (2H, q, J=17Hz), 6.63-8.26 (13H, m).
83		-CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.70 (2H, m), 2.46 (2H, t, J=8Hz), 2.89 (2H, t, J=8Hz), 3.85 (2H, t, J=7Hz), 4.48 (3H, s), 6.72-8.16 (13H, m).

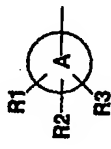
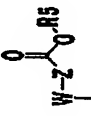
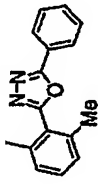
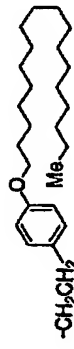
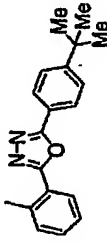
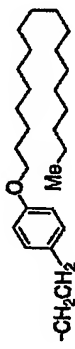
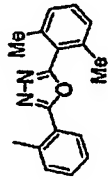
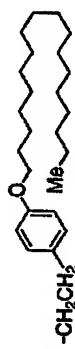
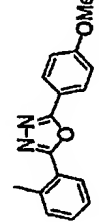
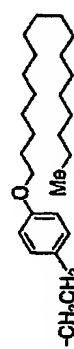
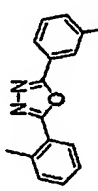
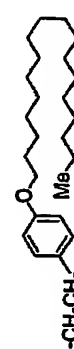
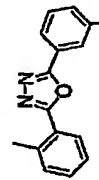
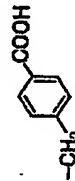
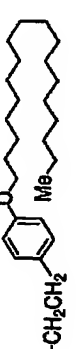
【0079】

【表 17】

実施例 番号				¹ H NMR (300MHz, δ ppm in CDCl ₃)
84		-CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.47 (30H, m), 1.73 (2H, m), 2.47 (2H, t, J=8Hz), 2.88 (2H, t, J=8Hz), 3.88 (2H, t, J=7Hz), 4.45 (2H, s), 6.72-8.16 (13H, m).
85		Me -CHCOOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.30 (3H, d, J=7Hz), 1.00-1.50 (30H, m), 1.69 (2H, m), 2.25 (2H, m), 2.82 (2H, m), 3.80 (2H, t, J=7Hz), 4.57 (1H, q, J=7Hz), 6.65-8.27 (13H, m).
86		-CH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.00-1.50 (30H, m), 1.60-1.94 (4H, m), 2.20-2.52 (4H, m), 2.68-3.00 (2H, m), 3.13 (1H, dt, J=8.6Hz), 3.81(2H, t, J=7Hz), 4.32 (1H, dt, J=8.6Hz), 6.66-8.33 (13H, m).
87		-CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (38H, m), 1.69 (2H, m), 2.30 (2H, m), 2.81 (2H, m), 3.80 (2H, t, J=7Hz), 4.39 (2H, q, J=17Hz), 6.63-8.26 (13H, m).
88		-CH ₂ COOH		1.63-1.67 (20H, m), 1.76 (2H, m), 3.37 (1H, d, J=10Hz), 3.46 (1H, d, J=10Hz), 3.56 (4H, m), 3.78 (3H, s), 3.90 (1H, t, J=7Hz), 4.09 (1H, d, J=17Hz), 4.75 (1H, d, J=17Hz), 6.51-8.16 (17H, m).
89		-CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.69 (2H, m), 2.31 (2H, m), 2.82 (2H, t, J=8Hz), 3.78 (2H, t, J=7Hz), 4.38 (2H, q, J=17Hz), 6.60-8.26 (11H, m).

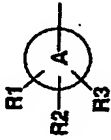
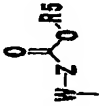

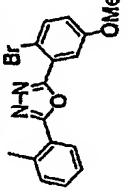
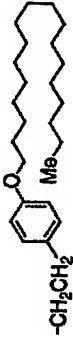


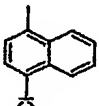
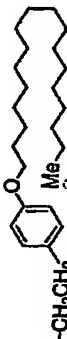
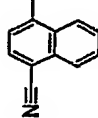

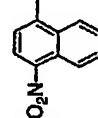


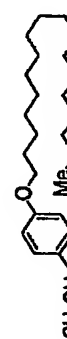
【0080】

【表 18】

実施例 番号			—R4	¹ H NMR (300MHz, δ ppm in CDCl ₃)
90		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.73 (2H, m), 2.41 (2H, t, J=8Hz), 2.48 (3H, s), 2.83 (2H, m), 3.86 (2H, t, J=7Hz), 4.25 (2H, q, J=17Hz), 6.71-8.05 (12H, m).
91		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.69 (2H, m), 2.31 (2H, m), 2.82 (2H, m), 3.80 (2H, t, J=7Hz), 4.39 (2H, q, J=17Hz), 6.63-8.26 (12H, m).
92		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.73 (2H, m), 2.15-2.40 (2H, m), 2.31 (6H, s), 2.70-2.95 (2H, m), 3.86 (2H, t, J=7Hz), 4.40 (2H, q, J=17Hz), 6.70-8.10 (11H, m).
93		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.70 (2H, m), 2.31 (2H, m), 2.82 (2H, m), 3.80 (2H, t, J=7Hz), 3.90 (3H, s), 4.38 (2H, q, J=17Hz), 6.63-8.25 (12H, m).
94		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.70 (2H, m), 2.31 (2H, m), 2.82 (2H, m), 3.79 (2H, t, J=7Hz), 3.92 (3H, s), 4.39 (2H, q, J=17Hz), 6.62-8.28 (12H, m).
95				0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.72 (2H, m), 2.37 (2H, t, J=8Hz), 2.90 (2H, m), 3.83 (2H, t, J=7Hz), 3.94 (3H, s), 4.90 (2H, q, J=15Hz), 6.65-8.27 (16H, m).

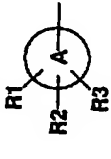
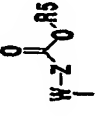
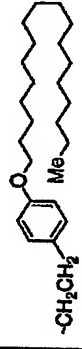
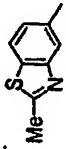
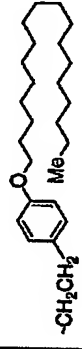
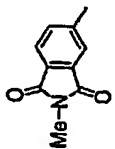
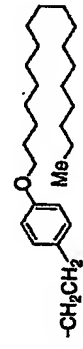
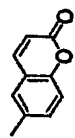
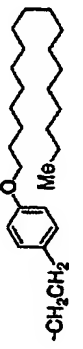
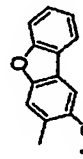
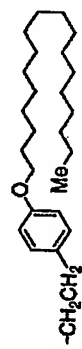
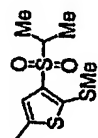
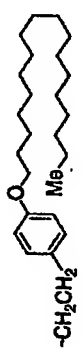
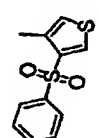

【0081】

【表 19】

実施例 番号				¹ H NMR (300MHz, δ ppm in CDCl ₃)
96		-CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.70 (2H, m), 2.31 (2H, m), 2.82 (2H, m), 3.82 (2H, t, J=7Hz), 3.89 (3H, s), 4.40 (2H, q, J=17Hz), 6.66-8.24 (11H, m).
97		-CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.48 (30H, m), 1.73 (2H, m), 2.16-2.45 (2H, m), 2.84 (2H, m), 3.87 (2H, t, J=7Hz), 4.45 (2H, q, J=17Hz), 6.68-7.93 (11H, m).
98		-CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.74 (2H, m), 2.13-2.43 (2H, m), 2.84 (2H, m), 3.88 (2H, t, J=7Hz), 4.42 (2H, q, J=17Hz), 6.69-8.35 (10H, m).
99		-CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.74 (2H, m), 2.13-2.40 (2H, m), 2.83 (2H, m), 3.88 (2H, t, J=7Hz), 4.42 (2H, q, J=17Hz), 6.69-8.33 (10H, m).
100		-CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.74 (2H, m), 2.16-2.40 (2H, m), 2.85 (2H, m), 3.88 (2H, t, J=7Hz), 4.42 (2H, q, J=17Hz), 6.69-8.56 (10H, m).
101		-CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.75 (2H, m), 2.41 (2H, t, J=8Hz), 2.87 (2H, t, J=8Hz), 3.90 (2H, t, J=7Hz), 4.44 (2H, s), 6.75-8.14 (7H, m), 9.10 (1H, s).

【0082】

【表 20】

実施例 番号				¹ H NMR (300MHz, δ ppm in CDCl ₃)
102		-CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.72 (2H, m), 2.42 (2H, m), 2.86 (2H, t, J=8Hz), 2.89 (3H, s), 3.86 (2H, t, J=7Hz), 4.45 (2H, broad s), 6.71-8.16 (7H, m).
103		-CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.75 (2H, m), 2.41 (2H, t, J=7Hz), 2.87 (2H, t, J=8Hz), 3.19 (3H, s), 3.90 (2H, t, J=7Hz), 4.42 (2H, s), 6.75-7.85 (7H, m).
104		-CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.76 (2H, m), 2.38 (2H, m), 2.87 (2H, m), 3.91 (2H, t, J=7Hz), 4.39 (2H, d, J=10Hz), 6.46-7.59 (9H, m).
105		-CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.74 (2H, m), 2.40 (2H, m), 2.86 (2H, m), 3.87 (2H, t, J=7Hz), 3.92 (3H, s), 4.41 (2H, q, J=17Hz), 6.71-7.93 (10H, m).
106		-CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (36H, m), 1.75 (2H, m), 2.30-2.52 (2H, m), 2.58 (3H, s), 2.90 (2H, t, J=8Hz), 3.04 (1H, m), 3.90 (2H, t, J=7Hz), 4.37 (2H, q, J=18Hz), 6.76-7.10 (5H, m).
107		-CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (31H, m), 1.74 (2H, m), 1.95 (1H, m), 2.35 (1H, m), 2.72 (1H, m), 3.88 (2H, t, J=7Hz), 4.20 (2H, q, J=18Hz), 6.71-8.30 (6H, m).

【0083】

実施例 1 1 4

N-[3-{4-(1-ドデシルオキシ)フェニル}プロピオニル]-N-(2-フェノキシフェニル)グリシンメチルエステルの製造

3-{4-(1-ドデシルオキシ)フェニル}プロピオン酸(0.60g、1.79mmol)及び塩化チオニル(0.64g、5.38mmol)のベンゼン(7ml)懸濁液を0.5時間加熱還流した。減圧下に溶媒を留去して得られた残渣にジクロロメタン(14ml)を加え、次いで2-フェノキシアニリン(0.30g、1.63mmol)、トリエチルアミン(0.54g、5.38mmol)を順次加えた後、室温で5時間攪拌した。反応液を減圧下に溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた3-[4-(1-ドデシルオキシ)フェニル]-N-(2-フェノキシフェニル)プロピオンアミドの粗結晶(0.65g、79%)を得た。得られた粗結晶の0.30g(0.60mmol)のN,N-ジメチルフルムアミド(4ml)溶液をn-ヘキサン洗浄した60%水素化ナトリウム(0.036g、0.70mmol)に加え、室温で20分間攪拌後、ブromo酢酸メチル(0.14g、0.90mmol)を加え、更に室温で48時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；n-ヘキサン/酢酸エチル=5:1)で精製することにより、無色油状のN-[3-{4-(1-ドデシルオキシ)フェニル}プロピオニル]-N-(2-フェノキシフェニル)グリシンメチルエステル(0.23g、67%)を得た。

【0085】

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, d ppm in CDCl_3) ; 0.88(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.20-1.45 (20H, m), 1.74(2H, m), 2.43(2H, m), 2.83(2H, m), 3.69(1H, d, $J=17\text{Hz}$), 3.73(3H, s), 3.89(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.87(1H, d, $J=17\text{Hz}$), 6.72-7.50(13H, m)

実施例 1 1 5 ~ 1 2 1

実施例 1 1 4 の化合物の製造法に準拠して、下記の本発明化合物(実施例 1 1 5 ~ 1 2 1 の化合物)を得た。

【0086】

N-[2-(2-メチルフェノキシ)フェニル]-N-[3-{4-(1-オクタデシルオキシ)フェニル}プロピオニル]グリシン t-ブチルエステル(実施例 1 1 5 の化合物)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, d ppm in CDCl_3); 0.88(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.20-1.43(30H, m), 1.74(2H, m), 2.19(3H, s), 2.47(2H, m), 2.87(2H, m), 3.88(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.23(2H, q, $J=17\text{Hz}$), 6.70-7.52(12H, m)

【 0 0 8 7 】

N-[2-(5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル]-N-[3-{4-(1-オクタデシルオキシ)フェニル}プロピオニル]グリシン t-ブチルエステル(実施例 1 1 6 の化合物)。

【 0 0 8 8 】

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, d ppm in CDCl_3); 0.88(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.20-1.40(30H, m), 1.45(9H, s), 1.67(2H, m), 2.35(2H, m), 2.83(2H, m), 3.50(1H, d, $J=17\text{Hz}$), 3.75(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 5.01(1H, d, $J=17\text{Hz}$), 6.59(2H, m), 6.88(2H, m), 7.48-7.62(5H, m), 7.74(1H, m), 8.00-8.08(2H, m), 8.33(1H, m)

【 0 0 8 9 】

N-[4-{12-(4-メトキシフェノキシ)ドデシルオキシ}フェニルアセチル]-N-[2-(5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル]グリシン t-ブチルエステル(実施例 1 1 7 の化合物)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, d ppm in CDCl_3); 1.20-1.65(20H, m), 1.45(9H, s), 1.76(2H, m), 3.24(1H, m), 3.55(1H, d, $J=17\text{Hz}$), 3.62(1H, m), 3.77(3H, s), 3.90(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 5.05(1H, d, $J=17\text{Hz}$), 6.50(2H, m), 6.75(2H, m), 6.83(4H, m), 7.48-7.68(3H, m), 7.80(1H, m), 7.95-8.03(2H, m), 8.25(1H, m)

【 0 0 9 0 】

2-アミノ-N-[2-(5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル]-N-[3-{4-(1-オクタデシルオキシ)フェニル}プロピオニル]プロピオン酸 t-ブチルエステル(実施例 1 1 8 の化合物)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, d ppm in CDCl_3); 0.88(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 0.94(3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.20-1.40(30H, m), 1.51(9H, s), 1.68(2H, m), 2.26(2H, m), 2.80(2H, m), 3.75(2H, t, $J=7\text{Hz}$)

), 5.00(1H, q, J=7Hz), 6.60(2H, m), 6.85(2H, m), 7.48-7.68(5H, m), 7.83(1H, m), 8.00-8.08(2H, m), 8.33(1H, m)

【 0 0 9 1 】

4-アミノ-N-[2-(5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル]-N-[3-{4-(1-オクタデシルオキシ)フェニル}プロピオニル]ブタン酸エチルエステル(実施例 1 1 9 の化合物)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, d ppm in CDCl_3); 0.88(3H, t, J=7Hz), 1.19(3H, t, J=7Hz), 1.00-1.46(30H, m), 1.63-1.96(4H, m), 2.28(4H, m), 2.80(2H, m), 3.04(1H, m), 3.80(2H, t, J=7Hz), 4.06(2H, q, J=7), 4.30(1H, m), 6.65(2H, m), 6.90(2H, m), 7.08(1H, m), 7.56(5H, m), 8.08(2H, m), 8.34(1H, m)

【 0 0 9 2 】

N-[3-{4-(1-オクタデシルオキシ)フェニル}プロピオニル]-N-(2,4,6-トリメチルフェニル)グリシンメチルエステル(実施例 1 2 0 の化合物)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, d ppm in CDCl_3); 0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.17-1.48(30H, m), 1.74(2H, m), 2.15(3H, s), 2.23(2H, m), 2.27(3H, s), 2.85(2H, m), 3.76(3H, s), 3.89(2H, t, J=7Hz), 4.09(2H, s), 6.76(2H, m), 6.89(2H, s), 6.99(2H, m)

【 0 0 9 3 】

N-(2-フェニル)-N-[3-{4-(1-オクタデシルオキシ)フェニル}プロピオニル]グリシン t-ブチルエステル(実施例 1 2 1 の化合物)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, d ppm in CDCl_3); 0.88(3H, t, J=7Hz), 1.20-1.46(39H, m), 1.78-1.69(2H, m), 2.38(2H, t, J=8Hz), 2.85(2H, t, J=8Hz), 3.89(2H, t, J=7Hz), 4.23(2H, s), 6.75-7.22(9H, m)

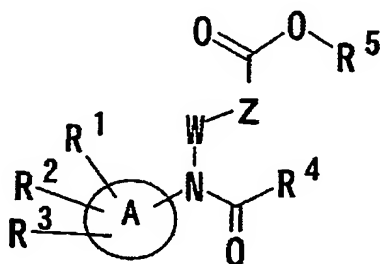
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 VEGFによって誘導される血管新生が関与する疾患の治療及びVEGFによって誘導される病的症状の改善のためのVEGF受容体拮抗剤として有用かつ物性が優れた化合物を提供すること。

【解決手段】 式

【化12】



(式中、環Aはベンゼン環、ナフタレン環、芳香族単環式複素環又は芳香族縮合複素環を示し、WはC₁—5アルキレン基を示し、Zは単結合又はフェニレン基を示し、

R¹及びR²は同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、C₁—5アルキル基又はC₁—5アルコキシ基を示し、R³は水素原子、ハロゲン原子、C₁—12アルキル基、トリフルオロメチル基、アセチニル基、ニトリル基、ニトロ基等を示し、R⁵は水素原子又はC₁—5アルキル基を示す。)で表されるカルボン酸誘導体又はその薬学的に許容される塩。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2001-396525
受付番号	50101912130
書類名	特許願
担当官	第二担当上席
作成日	平成13年12月28日
	0.091

<認定情報・付加情報>

【提出日】

平成13年12月27日

次頁無



出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000002819]

1. 変更年月日

1990年 8月22日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都豊島区高田3丁目24番1号

氏 名

大正製薬株式会社